

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
11 avril 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/28346 A2**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **A61K**
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03022
- (22) Date de dépôt international : 1 octobre 2001 (01.10.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
00/12646 4 octobre 2000 (04.10.2000) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 ANTONY (FR).
- (74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma  
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,  
F-92165 Antony Cedex (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.
- (72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
PIOT-GROSJEAN, Odile [FR/FR]; 12 rue Guy Moquet,  
F-94600 CHOISY LE ROI (FR). PICAUT, Philippe  
[FR/FR]; 81 rue Boucicaut, F-92260 FONTENAY AUX  
ROSES (FR). PETITET, François [FR/FR]; 9 rue Grand-  
jean, F-94000 CRETEIL (FR).

WO 02/28346 A2

(54) Title: ASSOCIATION OF THE CB1 RECEPTOR ANTAGONIST AND A SIBUTRAMIN, PHARMACEUTICAL COMPO-  
SITIONS CONTAINING SAME AND USE THEREOF FOR TREATING OBESITY

(54) Titre : ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE SIBUTRAMINE, LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITÉ

(57) Abstract: The invention concerns the association of the CB1 receptor antagonist and a sibutramin, pharmaceutical compositions  
containing same and use thereof for treating obesity.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et de sibutramine, les compositions  
pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de l'obésité.

ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE  
SIBUTRAMINE, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES  
CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE  
L'OBESITE

- 5 La présente invention concerne l'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et de sibutramine, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de l'obésité.

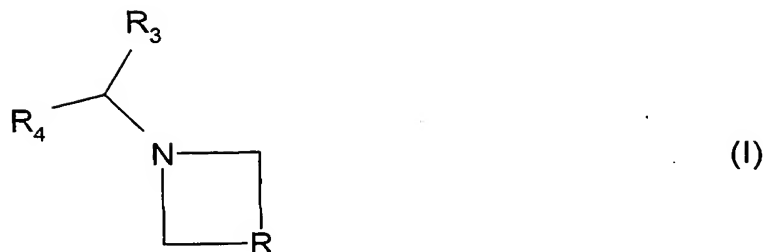
Les antagonistes du récepteur CB1 sont connus pour leur action sur la prise alimentaire et leur utilisation comme anorexigène (G. COLOMBO et coll., Life  
10 Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. SIAMAND et coll., Behavioural Pharmacol., 9, 179-181 (1998)).

La sibutramine (BTS 54524; N-{1-[1-(4-chlorophényl)cyclobutyl]-3-méthylbutyl}-  
N,N-diméthylamine; Meridia<sup>R</sup>, Réductil<sup>R</sup>), son hydrate et ses sels  
pharmaceutiquement acceptables et notamment son chlorhydrate diminue la prise  
15 alimentaire et est utile pour le traitement de l'obésité (WO90/061110; D.H. RYAN et coll., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON et coll., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL et Coll., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY et coll., Obes. Res., 7 (2) 189 (1999)).

Il a maintenant été trouvé que l'association de sibutramine, son hydrate et ses sels  
20 pharmaceutiquement acceptables et d'un antagoniste du récepteur CB1 présente un effet de synergie dans la réduction de la consommation alimentaire et est donc utile dans le traitement de l'obésité.

L'association peut également contenir plusieurs antagonistes du récepteur CB1.

Parmi les antagonistes CB1, on peut notamment utiliser les dérivés d'azétidine décrits  
25 dans WO 00/15609, WO 01/64633, WO 01/64634 de formule :



dans laquelle

soit R représente une chaîne (A), (B) et



5  $R_1$  représente un radical méthyle ou éthyle,

$R_2$  représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR<sub>5</sub>, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -N(alk)COOR<sub>8</sub>, cyano, 10 -CONHR<sub>9</sub>, -CO-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un 15 halogène, alkyle, alcoxy, -COOR<sub>5</sub>, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, cyano, -CONHR<sub>9</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR<sub>5</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

$R_5$  est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CONHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

$R_8$  représente un radical alkyle,

- $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{10}$  et  $R_{11}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{10}$  et  $R_{11}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
5 éventuellement substitué par un radical alkyle,

$R_{12}$  et  $R_{13}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote  
10 et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
15 alkyle ou -COOalk,

$R_{16}$  et  $R_{17}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

20 soit R représente un radical CHR<sub>18</sub> et

$R_{18}$  représente un radical -NHCOR<sub>19</sub> ou -N(R<sub>20</sub>)-Y-R<sub>21</sub>,

Y est CO ou SO<sub>2</sub>,

$R_4$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par  
25 un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle,

- trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>,  
 -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,  
 alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; soit un  
 5 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle,  
 benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle,  
 pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle,  
 quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces  
 hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle,  
 alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk,  
 10 -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,  
 alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou  
 hydroxyalkyle,

R<sub>19</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>26</sub>, Het<sub>1</sub> substitué par -SO<sub>2</sub>-  
 R<sub>26</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub>,

- 15 R<sub>20</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>21</sub> représente un radical phénylalkyle, Het<sub>1</sub> ou Ar<sub>1</sub>,

- R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
 alkyle ou bien R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
 20 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
 alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien  
 R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un  
 25 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>26</sub> représente un radical alkyle, Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

Ar<sub>1</sub> représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant  
5 éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -CO-NH-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, -NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents  
10 par un dioxyméthylène,

Het<sub>1</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>, les hétérocycles azotés étant  
15 éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R<sub>27</sub> et R<sub>28</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>27</sub> et R<sub>28</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

soit R représente  $\text{CHR}_{31}$  et

$\text{R}_{31}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{32})\text{R}_{33}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{32})-\text{CO}-\text{R}_{33}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{32})-\text{SO}_2\text{R}_{34}$ ,

$\text{R}_4$  et  $\text{R}_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO}-\text{alk}$ , cyano,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOalk}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ ,  $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$\text{R}_{32}$  représente un radical  $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})-\text{Het}_2$ ,  $-\text{Het}_2$ ,  $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})-\text{Ar}_2$ ,  $\text{Ar}_2$ , cycloalkyle ou norbornyle,

$\text{R}_{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  $-\text{alk}-\text{COOalk}$ ,  $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ , alcoxy,  $\text{Ar}_2$ ,  $\text{Het}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Het}_2$  ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$\text{R}_{34}$  représente un radical hydroxyalkyle,  $-\text{alk}-\text{COOalk}$ ,  $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ , alcoxy,  $\text{Ar}_2$ ,  $\text{Het}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Het}_2$  ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_{35}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alcoxyalkyle, Ar<sub>2</sub>, Het<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>2</sub> ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_{36}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk,  
5 -alk-CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien  $R_{35}$  et  $R_{36}$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement  
10 substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar<sub>2</sub> représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, -NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>,  
15 OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het<sub>2</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène,  
20 alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

$R_{37}$  et  $R_{38}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{37}$  et  $R_{38}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- $R_{39}$  et  $R_{40}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{39}$  et  $R_{40}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
- 5 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

- 10 les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

Les dérivés d'azétidine préférés sont les suivants :

- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 15 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-{{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène} azéti-  
5 dine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,
- 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
lène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
(phényl)méthyl]azétidine,
- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
20 (phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
(phényl)méthyl]azétidine,

- 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl) phényl)méthylsulfonyl méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl} -  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-  
10 fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-  
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}}-  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}}-  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
20 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (R)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 lène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}  
(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 5 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,

10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,

15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,

20 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,

N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-  
10 cyclopropylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-  
20 (2-éthyl-butyl)benzamide,
- ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,

- 5 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthylcarbamique,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,

- 10 N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

- 15 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,

4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

- 20 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

- ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- (RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 10 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)phényl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,  
5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,  
N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,  
10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,  
15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide,  
20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,
- (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,
- (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-
- 15 méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzènesulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-
- 15 méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,
- 5 N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-
- 10 méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique.

Et encore plus particulièrement préférés sont les dérivés d'azétidine suivants :

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthyl sulfonyleméthyl-(RS)]azétidine

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des dérivés d'azétidine, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate,

méthanesulfonate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

D'autres antagonistes CB1 utiles dans les associations selon l'invention sont par exemple les dérivés de pyrazole décrits dans EP576357, EP658546, EP656354, WO97/19063 et WO00/46209, les dérivés de benzothiophène et benzofuranne décrits dans WO96/02248, les arylsulfonamides décrits dans WO98/37061. En particulier, on peut citer les produits connus sous le code SR141716 et LY320135.

L'effet de synergie de l'association de sibutramine et d'un antagoniste CB1 dans la prise alimentaire a été déterminé selon le protocole suivant :

Des rats Zucker obèses Fa/fa âgés de 7 semaines et provenant de Iffa-Credo, France ont été utilisés dans cette étude. Les rats sont hébergés dans des cages individuelles et pesés tous les jours entre 8 et 10 heures le matin. La quantité de nourriture est également pesée chaque matin à la même heure. Cette nourriture (M20, Pietrement, France) est changée chaque jour et les rats y ont librement accès durant 24 heures. Pendant une semaine tous les rats sont traités par le véhicule (miglyol 812N et méthylcellulose 0,5%/polysorbate 80 0,2%) en deux administrations consécutives. A partir du 8ème jour les rats sont traités par le véhicule, l'antagoniste CB1 (1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine) ou la sibutramine par voie orale (voir table ci-dessous).

La sibutramine est mise en solution dans une solution de méthylcellulose 0,5%/polysorbate 80 0,2% et administrée à la dose de 3 mg/kg; l'antagoniste CB1 est mis en solution dans du miglyol 812N (Hüls, Allemagne) à la dose de 0,6 mg/kg, les deux produits sont administrés sous un volume de 1 ml/kg. Chaque groupe est constitué de 12 à 14 animaux. Les groupes suivants sont constitués et les animaux sont traités pendant cinq jours à raison de deux administrations consécutives chaque jour.

GROUPE	Première administration	Deuxième administration
1 "groupe véhicule"	miglyol	methylecellulose 0,5 % / polysorbate 0,2%
2 "groupe sibutramine"	miglyol	sibutramine 3 mg/kg
3 "groupe antagoniste CB1"	antagoniste CB1 0,6mg/kg	methylecellulose 0,5 % / polysorbate 0,2%
4 "groupe association"	antagoniste CB1 0,6mg/kg	sibutramine 3 mg/kg

Chaque jour, la consommation alimentaire de chaque animal est mesurée. Les résultats sont exprimés en quantité moyenne de nourriture consommée durant les 5 jours de traitement. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Traitement	Consommation alimentaire durant les 5 jours de traitement (g)
Véhicules	25,52 $\pm$ 0,30
sibutramine 3 mg/kg	24,60 $\pm$ 0,32*
antagoniste CB1 0,6 mg/kg	24,00 $\pm$ 0,24**
sibutramine (3 mg/kg) + antagoniste CB1 (0,6 mg/kg)	22,76 $\pm$ 0,02***

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,0001

Les résultats démontrent que chez les animaux recevant l'association sibutramine et antagoniste CB1 la diminution de la consommation alimentaire est très supérieure à celle des animaux traités soit par la sibutramine seule soit par l'antagoniste CB1 seul.

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de façon étalée dans le temps.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association de sibutramine, son hydrate ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un antagoniste du récepteur CB1 à l'état pur ou avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmacologiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif pour un usage soit simultané, soit séparé, soit étalé dans le temps.

- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon.
- 5 Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.
- 10

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.
- 15
- La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile
- 20
- 25 ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pharmaceutiques contiennent généralement 0,5 à 10 mg de sibutramine et 0,1 à 200 mg de l'antagoniste CB1.

La présente invention concerne également la méthode de traitement de l'obésité qui consiste à administrer au patient une association selon l'invention soit simultanément  
5 soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

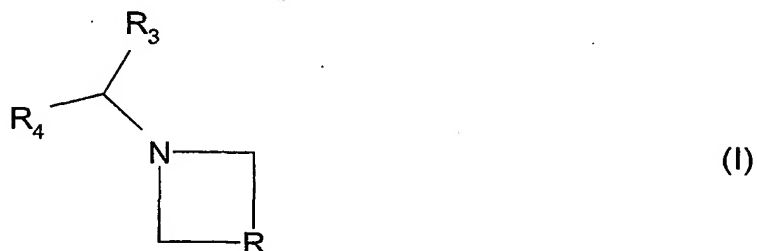
Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 1 à 15 mg par jour par voie orale pour un adulte de sibutramine et de 0,10 à 500 mg par jour par voie orale pour un adulte de l'antagoniste CB1.

10 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

## REVENDICATIONS

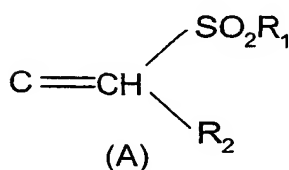
1 - Association d'un antagoniste CB1 et de sibutramine, son hydrate ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Association selon la revendication 1 pour laquelle l'antagoniste CB1 est un composé de formule :

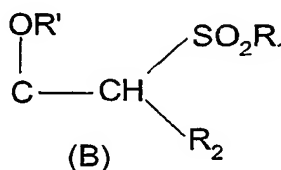


dans laquelle

soit R représente une chaîne (A), (B) et



ou



10  $R_1$  représente un radical méthyle ou éthyle,

$R_2$  représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR<sub>5</sub>, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfa-  
 nyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -N(alk)COOR<sub>8</sub>, cyano,  
 15 -CONHR<sub>9</sub>, -CO-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ou alkylthio-  
 alkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle,  
 benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle,  
 2,3-dihydrobenzothiényne, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyri-

dyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,  $-\text{COOR}_5$ , trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro,  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$ , cyano,  $-\text{CONHR}_9$ , alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

$\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO-alk}$ , cyano,  $-\text{COOR}_5$ ,  $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$ , alkylsulfanyle, hydroxyalkyle,  $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$  ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{COOR}_5$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ ,  $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$ , alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

$\text{R}_5$  est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

$\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\text{COOalk}$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ , hydroxyalkyle ou bien  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  $-\text{COalk}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONHalk}$ ,  $-\text{CS-NHalk}$ ,  $-\text{CO-alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ ,  $-\text{CO-NH}_2$ ,

$\text{R}_8$  représente un radical alkyle,

$R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{10}$  et  $R_{11}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{10}$  et  $R_{11}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

$R_{12}$  et  $R_{13}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien  $R_{12}$  et  $R_{13}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

$R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

$R_{16}$  et  $R_{17}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

$R'$  représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

soit  $R$  représente un radical CHR<sub>18</sub> et

$R_{18}$  représente un radical -NHCOR<sub>19</sub> ou -N(R<sub>20</sub>)-Y-R<sub>21</sub>,

Y est CO ou SO<sub>2</sub>,

R<sub>4</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>19</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>26</sub>, Het<sub>1</sub> substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>26</sub>,

R<sub>20</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20. R<sub>21</sub> représente un radical phénylalkyle, Het<sub>1</sub> ou Ar<sub>1</sub>,

R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{24}$  et  $R_{25}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
5 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

$R_{26}$  représente un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $Het_1$ ,

$Ar_1$  représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces radicaux étant  
10 éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -CO-NH-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, -NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle,  $Het_1$ , -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH-CO-alk, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-COOalk,  $Het_1$  ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents  
15 par un dioxyméthylène,

$Het_1$  représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>, les hétérocycles azotés étant  
20 éventuellement sous leur forme N-oxydée,

$R_{27}$  et  $R_{28}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{27}$  et  $R_{28}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{29}$  et  $R_{30}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien  $R_{29}$

et  $R_{30}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, 5 -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

soit R représente  $CHR_{31}$  et

$R_{31}$  représente un radical  $-N(R_{32})R_{33}$ ,  $-N(R_{32})-CO-R_{33}$ ,  $-N(R_{32})-SO_2R_{34}$ ,

$R_4$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par 10 un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, 15 chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, 20 -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$R_{32}$  représente un radical  $-C(R_{35})(R_{36})-Het_2$ ,  $-Het_2$ ,  $-C(R_{35})(R_{36})-Ar_2$ ,  $Ar_2$ , cycloalkyle ou norbornyle,

$R_{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, 25 -alk-CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alcoxy,  $Ar_2$ ,  $Het_2$ ,  $-CH_2Ar_2$ ,  $-CH_2Het_2$  ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- $R_{34}$  représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alcoxy, Ar<sub>2</sub>, Het<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>2</sub> ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,
- 5  $R_{35}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alcoxyalkyle, Ar<sub>2</sub>, Het<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>2</sub> ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,
- $R_{36}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,
- 10 ou bien  $R_{35}$  et  $R_{36}$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
- 15 Ar<sub>2</sub> représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, -NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,
- 20 Het<sub>2</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,
- 25  $R_{37}$  et  $R_{38}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{37}$  et  $R_{38}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont

rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- 5  $R_{39}$  et  $R_{40}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{39}$  et  $R_{40}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 10 les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

- 15 3 - Association selon la revendication 2 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 20 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,  
5 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène} azéti-  
dine,  
1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
10 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(naph-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,  
15 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,  
(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
20 (phényl)méthyl]azétidine,

- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- 5 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- 10 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-  
10 [(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-  
20 [(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}} -  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}}-3-  
10 [(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-di-  
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-di-  
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}} -  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl){ 4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl} méthyl}}-  
20 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 5 (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 10 (S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 15 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinyphényl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyle)phényl]méthylène] azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 10 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 15 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- 20 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,

- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,
- 5 (méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,
- 1-[bis(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthién-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-  
20 pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,

N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

- 10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,

- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,

- 20 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

- ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino)méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,
- 5 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,
- 10 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 15 ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,
- 20 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,
- 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

- 5 ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- 10 (méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

- 15 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,

N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)phényl]acétamide,

- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,  
5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-  
sulfonamide,  
10 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-  
chlorophényl]acétamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,  
15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-  
20 phényl)sulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylesulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylesulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylesulfonamide,
- 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylesulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,
- 10 (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,
- (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- 20 (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzènesulfonamide,

- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-
- 10 sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- 15 N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,
- N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} amine,
- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- 5 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- 10 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

- 15 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4 - Association selon la revendication 2 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

- 20 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthyl sulfonyleméthyl-(RS)]azétidine

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 - Association selon la revendication 1 dans laquelle l'antagoniste CB1 est le SR141716 ses hydrates et ses sels pharmaceutiquement acceptables ou le LY320135 et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 6 - Composition pharmaceutique contenant un antagoniste CB1 et la sibutramine, son hydrate ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à l'état pur ou avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmacologiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif.
- 7 - Composition pharmaceutique selon la revendication 6 pour laquelle l'antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 2.
- 8 - Composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,  
5 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,  
1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,  
1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]  
15 azétidine,  
(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
(phényl)méthyl]azétidine,  
(R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
(phényl)méthyl]azétidine,  
20 (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)  
(phényl)méthyl]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl) phényl)méthylsulfonyl méthylène] azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
10

(S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
15

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
20

(R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[ 4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 thyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl} -  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-  
10 fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-  
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}} -  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-  
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
20 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-  
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 lène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 5 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-  
10 (3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-  
20 (3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- N'-méthyl-hydrazone de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,
- 20 ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

- ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,
- 5 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthylcarbamique,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,
- 10 N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,
- 15 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,
- 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,
- 20 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

- ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- (RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 10 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)phényl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,  
5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,  
N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,  
10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,  
15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl--4-fluorophénylsulfonamide,  
20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide,  
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-  
(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide,  
2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,  
(3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-  
azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-  
propionamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,  
N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,  
(5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-  
3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-  
15 méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-  
benzènesulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-  
benzenesulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-  
sulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,
- 5 N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-{1-[bis(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

9 - Composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthyl sulfonyleméthyl-(RS)]azétidine

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 - Composition pharmaceutique selon la revendication 6 dans laquelle l'antagoniste CB1 est le SR141716 ses hydrates et ses sels pharmaceutiquement acceptables ou le LY320135 et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

11 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendication 6 à 10 pour un usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.

12 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendication 6 à 11 contenant 0,5 à 10 mg de sibutramine et 0,1 à 200 mg de l'antagoniste CB1.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
11 avril 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/028346 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**A61K 31/395, A61P 3/04**

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03022

(22) Date de dépôt international : 1 octobre 2001 (01.10.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/12646 4 octobre 2000 (04.10.2000) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,  
F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
PIOT-GROSJEAN, Odile [FR/FR]; 12 rue Guy Moquet,  
F-94600 CHOISY LE ROI (FR). PICAUT, Philippe  
[FR/FR]; 81 rue Boucicaut, F-92260 FONTENAY AUX  
ROSES (FR). PETITET, François [FR/FR]; 9 rue Grand-  
jean, F-94000 CRETEIL (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; Aventis Pharma  
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,  
F-92165 Antony Cedex (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 29 août 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

WO 02/028346 A3

(54) Title: ASSOCIATION OF THE CB1 RECEPTOR ANTAGONIST AND SIBUTRAMIN, FOR TREATING OBESITY

(54) Titre : ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE SIBUTRAMINE, POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

(57) Abstract: The invention concerns the association of the CB1 receptor antagonist and a sibutramin, pharmaceutical compositions containing same and use thereof for treating obesity.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et de sibutramine, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de l'obésité.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/395 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, CANCERLIT, MEDLINE, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 15609 A (AVENTIS PHARMA SA ;MALLERON JEAN LUC (FR); ACHARD DANIEL (FR); GRI) 23 March 2000 (2000-03-23) cited in the application claims	1-12
A	PROIETTO, JOSEPH ET AL: "Novel anti-obesity drugs" EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS (2000), 9(6), 1317-1326, 2000, XP001004696 page 1320, column 2, paragraph 3 -page 1321, column 1, paragraph 2	1-12
A, P	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application claims	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2002

Date of mailing of the international search report

16/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

**BEST AVAILABLE COPY**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 01/03022

Continuation of Box I.2

Claims nos.: 1, 2, 6, 7, 11, 12

Claims 1, 2, 6, 7, 11 and 12 of the present application concern an association defined (inter alia) by means of the following parameters: "CB1 antagonist" and "compound of formula I".

In the present context the use of said parameters is considered as resulting in a lack of clarity as defined by PCT Article 6. It is not possible to compare the parameters which the applicant has chosen to use with what is disclosed in prior art. The resulting lack of clarity is such that it is not possible to carry out any exhaustive and meaningful search. Consequently, the search was carried out paying due attention to the general inventive concept of the application and was limited to CB1 antagonists explicitly mentioned in Claims 3-5 and 8-10.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/03022

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0015609	A	23-03-2000	FR 2783246 A1	17-03-2000
			AU 5523299 A	03-04-2000
			BR 9913592 A	12-06-2001
			CN 1316991 T	10-10-2001
			EP 1112251 A1	04-07-2001
			WO 0015609 A1	23-03-2000
			NO 20011216 A	09-05-2001
			PL 346530 A1	11-02-2002
			TR 200100693 T2	23-07-2001
			US 2002035102 A1	21-03-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR 2805810 A1	07-09-2001
			AU 3752601 A	12-09-2001
			WO 0164633 A1	07-09-2001
			US 2002019383 A1	14-02-2002
WO 0164634	A	07-09-2001	FR 2805817 A1	07-09-2001
			AU 3752701 A	12-09-2001
			WO 0164634 A1	07-09-2001
			US 6355631 B1	12-03-2002

BEST AVAILABLE COPY

# BEST AVAILABLE COPY

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/03022

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/395 A61P3/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, CANCERLIT, MEDLINE, PAJ, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 00 15609 A (AVENTIS PHARMA SA ;MALLERON JEAN LUC (FR); ACHARD DANIEL (FR); GRI) 23 mars 2000 (2000-03-23) cité dans la demande revendications	1-12
A	PROIETTO, JOSEPH ET AL: "Novel anti-obesity drugs" EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS (2000), 9(6), 1317-1326, 2000, XP001004696 page 1320, colonne 2, alinéa 3 -page 1321, colonne 1, alinéa 2	1-12
A,P	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande revendications	1-12
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/05/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 01/03022

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A,P	<p>WO 01 64634 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande revendications</p> <p>-----</p> <p>BEST AVAILABLE COPY</p>	1-12

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1 2 6 7 11 12

Les revendications 1, 2, 6, 7, 11 et 12 présentes ont trait à une association définie (entre autres) au moyen des paramètres suivants "antagoniste CB1" et "composé de formule I".

L'utilisation de ce paramètre est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer le paramètre que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

Par conséquent, la recherche a été effectuée selon l'idée inventive générale de la demande et a été limitée aux antagonistes CB1 explicitement mentionnés dans les revendications 3-5 et 8-10.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/03022

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0015609	A	23-03-2000	FR 2783246 A1	17-03-2000
			AU 5523299 A	03-04-2000
			BR 9913592 A	12-06-2001
			CN 1316991 T	10-10-2001
			EP 1112251 A1	04-07-2001
			WO 0015609 A1	23-03-2000
			NO 20011216 A	09-05-2001
			PL 346530 A1	11-02-2002
			TR 200100693 T2	23-07-2001
			US 2002035102 A1	21-03-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR 2805810 A1	07-09-2001
			AU 3752601 A	12-09-2001
			WO 0164633 A1	07-09-2001
			US 2002019383 A1	14-02-2002
WO 0164634	A	07-09-2001	FR 2805817 A1	07-09-2001
			AU 3752701 A	12-09-2001
			WO 0164634 A1	07-09-2001
			US 6355631 B1	12-03-2002

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**